

Esclerosis múltiple

Porras-Betancourt M,¹ Núñez-Orozco Lilia,¹
Plascencia-Álvarez NI,¹ Quiñones-Aguilar S,¹ Sauri-Suárez Sergio¹

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es considerada una enfermedad autoinmune, crónica, inflamatoria, desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), se presenta en individuos genéticamente susceptibles e involucra a factores inmunológicos como anticuerpos, complemento y mediadores de la respuesta inmune innata. Se le considera dentro de las enfermedades desmielinizantes inflamatorias idiopáticas y constituye una de las causas más frecuentes de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. El 50% de los pacientes es incapaz de caminar a los 15 años después del inicio. Se sabe poco sobre el gen involucrado, aunque se sugiere un factor genético.

Palabras clave: esclerosis múltiple, autoinmune, desmielinizante, factores inmunológicos.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(1): 57-66

Multiple sclerosis

ABSTRACT

Multiple sclerosis (ME) is considered an autoimmune disease, chronic, inflammatory, demyelinating of the central nervous system (CNS), appears in genetically susceptible individuals and involves immunological factors like antibodies, complement and mediators of the innate immune response. It is considered within the inflammatory idiopathic demyelinating diseases and constitutes one of the most frequent causes of neurological disability in young adults. 50% of the patients are incapable to walk to the 15 years after the beginning. It is known little on the involved gene, although a genetic factor is suggested.

Key words: Multiple sclerosis, autoimmune, demyelinating, immunological factors.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(1): 57-66

ASPECTOS HISTÓRICOS

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, crónica, inflamatoria, desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que se presenta en individuos genéticamente susceptibles y que involucra a factores inmunológicos como anticuerpos, complemento y mediadores de la respuesta inmune innata.¹ Es considerada dentro de las enfermedades desmielinizantes inflamatorias idiopáticas,² y constituye una de las causas más frecuentes de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. El 50% de los pacientes es incapaz de caminar a los 15 años después del inicio.³

Se caracteriza por ataques recurrentes multifocales de signos y síntomas neurológicos, con grados variables de recuperación.

La primera descripción patológica de esclerosis múltiple fue hecha por Jean Cruveilhier en 1835, reportando áreas de cicatrices en la médula espinal.

Robert Carswell en 1938 describió con dibujos áreas de reblandecimiento y esclerosis de la médula espinal y del tallo cerebral.⁴ Valentier, en 1856, reportó periodos de exacerbación y remisión, así como los cambios mentales de este padecimiento. Seis años después Forman describió e ilustró la desmielinización.⁵

En 1868, Jean-Martin Charcot (Figura 1A) reconoció el compromiso de las vías de sustancia blanca y las manifestaciones clínicas de esta entidad y le da el nombre de *esclerose en plaques*.⁴ Posteriormente, Joseph Babinski (Figura 1B) describió detalles histológicos, como los macrófagos conteniendo detritus a lo largo de los axones cuya mielina se había destruido.⁵

La comprensión que se tiene de la EM aumentó en gran medida durante el siglo XX, interesando a especialistas de varios campos del conocimiento. Marburg, a principios del siglo, describió una forma aguda, rápidamente fatal de EM, enfatizando la importante degeneración axonal de las lesiones, pero la descripción histológica más completa la hizo Dawson, en 1916, la cual ha tenido pocos agregados hasta la fecha, como podrían ser la remielinización y los cambios inmunopatológicos de las lesiones.⁶⁻¹¹

El estudio fisiopatológico inició con Charcot, quien dio gran importancia clínica a la desmielinización que

1. Servicio de Neurología. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

Correspondencia:

Dr. M. Porrás-Betancourt

Servicio de Neurología. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.



Figura 1. Jean-Martin Charcot (A) y Joseph Fracois Felix Babinski (B)

encontró, sugiriendo que conducía a bloqueos de la conducción eléctrica. Colmes dedujo que la desmielinización producía un bloqueo de la conducción, lo cual se demostró durante la segunda Guerra Mundial cuando Denny-Brown y Brenner probaron que mediante una compresión crónica de un nervio se puede producir desmielinización.

En los 60, se demostró experimentalmente el bloqueo de la conducción en fibras desmielinizadas, con hallazgos similares en el SNC,¹² con transmisión intermitente e irregular de los impulsos eléctricos. Esto se encontró relacionado con un mayor número de canales de sodio expuestos, lo que es similar a lo encontrado en las fibras dañadas en la EM.¹³ Bunge, en 1961, demostró la remielinización y su relación con el restablecimiento de la conducción.⁵

ETIOLOGÍA

La etiología de la EM parece mal definida, así como la susceptibilidad genética y la interacción con el medio ambiente. Aunque Eichorst ya sugería un factor genético desde hace un siglo, se sabe poco sobre el gen involucrado,¹⁴ proponiendo a los relacionados con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) del haplotipo DR2, DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602 como los principales.¹⁵ La concordancia entre gemelos idénticos es de 25%, comparado con los dicigóticos, que es de 3-5%, lo cual apoya la idea de que influyen los factores ambientales.¹⁶ También el riesgo relativo entre parientes varía, siendo más elevado para las hermanas (5%) y hermanos (4%), que para primos (1%) y sobrinos (2%),¹⁶ encontrando que hay un riesgo de 20% de que un paciente con EM tenga un pariente con la misma enfermedad.¹⁷

También se ha hecho un estudio exhaustivo para encontrar a los factores ambientales involucrados en esta entidad, con controversias de los hallazgos al respecto.¹⁶ Se ha encontrado un gradiente de Norte a Sur en la prevalencia de la EM en el he-

misferio Norte, y un gradiente Sur a Norte en el hemisferio Sur, que sugiere fuertemente un efecto de la latitud sobre este padecimiento, tal vez en relación de la incidencia de los rayos solares sobre estas regiones.

Debido a que se encuentran títulos elevados de varios agentes en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con EM¹⁸ se han postulado a varios virus y bacterias como potenciales causales de la EM, encontrando entre otros a los adenovirus, coronavirus, citomegalovirus, virus Epstein Barr, HHV-6, HTLV-1 y 2, virus del herpes simple tipo 1, VIH, sarampión, virus de la parotiditis, papovavirus, parainfluenza, rabia, diversos retrovirus, rubéola, virus simiano 5, virus SMON-like, agente asociado a EM y algunas bacterias con *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*.

EPIDEMIOLOGÍA

Las tasas de prevalencia varían, desde 2-3/100,000 habitantes en Japón a 258/100,000 habitantes en las Islas Shetland y Orkney, siendo en EU de 57.8/100,000 hab.¹⁹ En México 1.6/100,000 habitantes en 1970, sobre una población de trabajadores del Estado,²⁰ con un aparente incremento gradual hasta 1993 de 10 a 13 veces.^{21,22} La variación de los datos en México^{21,23,24} se considera como debida al mestizaje, pero en el estudio multicéntrico hecho por la doctora Velázquez y cols. en México a 337 pacientes, la mayor parte de los casos son mestizos, menos de 1% tienen padre o madre europeos, originarios de España, Italia y Suiza, y 2% tienen ancestros originarios de EU. La ausencia de casos en indígenas puede atribuirse a su escaso acceso a los sistemas de salud, dado que estos estudios se realizan en centros de atención médica.²³ Se está realizando un estudio en población huichola cuyos resultados están pendientes de publicación.

Debido a que los criterios diagnósticos siguen evolucionando de ser inicialmente clínicos como los de Schumacher²⁵ y Poser,²⁶ a los actuales de McDonald²⁷ (Tabla 1) basados en la clínica y los estudios de resonancia magnética (RM), la capacidad diagnóstica se ha incrementado y posiblemente es lo que da la impresión de una mayor prevalencia.¹⁶

Los rangos de prevalencia difieren enormemente entre los miembros de un grupo étnico que viven en países de bajo y alto riesgo. También se observa entre los grupos de migrantes que adoptan el patrón de la prevalencia de EM de los países a los que migran, especialmente si lo hacen antes de los 15 años de edad,^{16,19} y sus hijos rápidamente adoptan este patrón del país receptor.²⁸ Sin embargo, varias poblaciones que viven en países de alto riesgo continúan teniendo baja incidencia, lo que podría dar la

Tabla 1
Criterios de McDonald para el diagnóstico de esclerosis múltiple

Presentación clínica	Datos adicionales para el diagnóstico
2 o más ataques (recaídas)	Ninguno; la evidencia clínica es suficiente (la evidencia adicional es deseable, pero debe ser consistente con EM)
2 o más lesiones clínicas objetivas	
2 o más ataques 1 lesión clínica objetiva	Diseminación en espacio, demostrada por: IRM: dos o más lesiones consistentes con EM y un estudio de LCR positivo o la presentación de datos clínicos que indican una localización diferente
1 ataque	Diseminación en el tiempo, demostrada por IRM o un segundo ataque clínico
2 o más lesiones clínicas objetivas	
1 ataque	Diseminación en espacio demostrada por IRM o un estudio de LCR positivo y dos o más lesiones consistentes con EM por IRM
1 lesión clínica objetiva (presentación monosintomática)	y Diseminación en el tiempo, demostrada por IRM o un segundo ataque clínico
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EM primariamente progresiva)	Un estudio de LCR positivo y Diseminación en espacio demostrada por IRM con evidencia de 9 o más lesiones cerebrales en secuencia T2 o 2 o más lesiones de la médula espinal o 4-8 lesiones cerebrales y una lesión de la médula espinal o PEV positivos con 4-8 lesiones por IRM o PEV positivos con < 4 lesiones cerebrales más una lesión de la médula espinal y Diseminación en el tiempo, demostrada por IRM o progresión continua por un año

Modificado de: McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; 50(1): 121-7.

idea de que la distribución geográfica puede representar sólo los patrones de migración de la población susceptible.¹⁶

Se han reportado "epidemias" de EM (eg, Key West, Florida; Henribourg, Saskatchewan; Colchester County, Nueva Escocia; Hordaland, Noruega; Orange County, California), sin que se haya detectado el detonador de éstas, pero sugiere un factor ambiental involucrado, como en la "epidemia" de las Islas Faroe e Islandia, respecto a lo cual Kurtzke sugirió que un "agente" asociado a la ocupación británica durante la segunda Guerra Mundial era el responsable.²⁹

En todos los estudios epidemiológicos se ha encontrado que la EM es más común en mujeres, con una relación 2:1,¹⁵ entre los 15 y 50 años, con una edad media de 30 años.¹⁹

FISIOPATOLOGÍA

La EM es una alteración mediada por el sistema inmune, que ocurre en personas susceptibles, sin tener identificados cuáles son los factores que desencadenan esta respuesta. El dato principal en la EM son las placas de desmielinización en la sustancia blanca del SNC, que son áreas bien delimitadas con pocas células y pérdida de la mielina, preservación relativa de los axones y gliosis, con una mayor predilección por los nervios ópticos, la sustancia blanca periventricular, del tallo encefálico, cerebelo y médula espinal, que generalmente rodean a uno o varios vasos de mediano calibre.³⁰ Las lesiones generalmente son redondas u ovales, pero pueden adoptar formas digitadas (dedos de Dawson).

Las células inflamatorias se localizan alrededor de los vasos, con infiltrados difusos parenquimatosos. Este

infiltrado varía en sus componentes, dependiendo del estadio de la actividad de las lesiones, pero generalmente contienen linfocitos y macrófagos con productos de la degradación de la mielina en su interior, más comúnmente halladas en las lesiones activas. También se encuentran áreas de remielinización, con células precursoras de oligodendrocitos; infiltración astrocítica que produce zonas de gliosis y lesión de los axones.³⁰⁻³²

La respuesta inmune es principalmente por linfocitos T, con escasas células B y plasmáticas, con activación de macrófagos y de la microglia. Esto es similar a lo encontrado en la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), con una respuesta mediada por linfocitos T cooperadores con respuesta Th1.³³ La activación de los linfocitos T ocurre como respuesta al reconocimiento de un antígeno presentado en el complejo HLA clase II, lo que causa la liberación de sustancias coestimuladoras que interactúan con los linfocitos. Los linfocitos activados proliferan y se diferencian en los efectos que producen, que se dividen en dos tipos, los cooperadores (Th) y los citotóxicos. Los primeros los podemos dividir en dos tipos: Th1 y Th2. Los Th1 liberan citocinas inflamatorias que activan a los macrófagos que median la destrucción de la mielina. Los Th2 secretan citocinas antiinflamatorias y estimulan a los linfocitos B para producir anticuerpos.³⁴ Los linfocitos Th1 aumentan

la liberación de IL10, IL2, g IFN y TNF- α ³³ e inhiben la de IL12 por los leucocitos mononucleares en la sangre periférica,³⁴ también causan un aumento en los receptores de ciertas citocinas en la membrana celular de las células inmunitarias, como son CCR5 y CXCR3, siendo más importante su expresión en las zonas afectadas; los receptores para α citocinas, IP-10 y Mig se expresan predominantemente en los macrófagos y astrocitos reactivos dentro de las lesiones activas.³⁴ También se encuentra un mayor rango de migración mediada por citocinas (RANTES y MIP-1a). La mayor respuesta Th1 y la inhibición de la Th2 conlleva a una mayor acción de los linfocitos CD8, en relación con la actividad de los CD4, que se correlaciona con un daño axonal más severo.³³ Se argumenta que los linfocitos Th2 también pueden contribuir al daño de la mielina, al mediar la producción de anticuerpos contra la proteína básica de mielina (BMP) y la glucoproteína de la mielina de oligodendrocitos (MOG), que son los principales blancos de la respuesta inmune en la EM. Esto también tiene efectos sobre la barrera hematoencefálica (BHE), la cual se hace más permeable.

Un dato interesante es que no siempre se encuentran linfocitos en las lesiones activas, sino que son más abundantes en la periferia de las lesiones y en la sustancia blanca no afectada, encontrando datos de que la respuesta inmune puede contri-

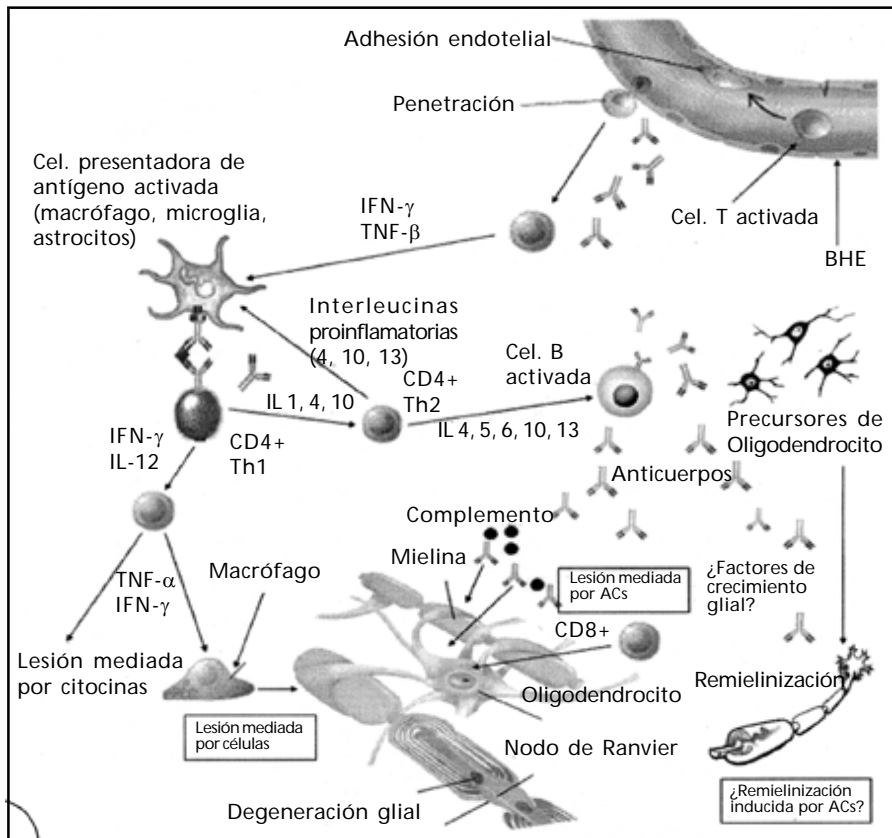


Figura 2. Fisiopatología en esclerosis múltiple. Basado en el esquema de Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodríguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(13): 938-52.

Tabla 2.
Principales signos y síntomas de EM

SÍNTOMAS	%
Motor	
Debilidad muscular	65-100
Espasticidad	73-100
Alt. de reflejos	62-98
Sensitivas	
Vibración	48-82
Termoalgesia	16-72
Dolor	11-37
Signo de Lhermitte	1-42
Cerebeloso	
Ataxia	37-78
Temblor	36-81
Nistagmo	54-73
Disartria	29-62
Nervios craneales	
Disminución AV	27-55
Alt. de movs. oculares	18-39
NC V, VII, VIII	5-52
Signos bulbares	9-49
Vértigo	7-27
Autonómicos	
Disfunción vesical	49-93
Disfunción intestinal	39-64
Disfunción sexual	33-59
Sudoración y vasculares	38-43
Psiquiátricos	
Depresión	8-55
Euforia	4-18
Alt. cognitivas	11-59
Misceláneos	
Fatiga	59-85

Modificado de Miller JR. Multiple Sclerosis. In: Rowland LP. Merritt's Neurology. 10th ed.

buir a la reparación de la mielina.^{33,35} El daño axonal que se presenta en la EM no está bien definido, incluso no se concluye aún si la desmielinización es un prerrequisito para este daño, el cual es más severo en las formas primaria y secundariamente progresivas de la enfermedad, asociada a una disminución del volumen encefálico por atrofia del mismo.

El mecanismo de lesión en la EM se resume en el figura 2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la EM son muy variadas en su forma de presentación, gravedad y duración, pero coinciden en que estas manifestaciones se asocian a afección de tractos.

Los datos clínicos más frecuentemente encontrados son déficits motores, sensitivos y cerebelosos; afección de nervios craneales, alteraciones autonómicas y psiquiátricas, como se resume en la tabla 2.³⁶

Además de esto, hay síndromes neurológicos que son más sugestivos de EM, y hay otros datos que se consideran atípicos en la presentación de la misma.³⁷

Los síndromes más frecuentes son la neuritis óptica, mielitis transversa, oftalmoplejía internuclear, neuralgia del trigémino, espasmo hemifacial y síndromes polisintomáticos sin alteraciones de la conciencia.³⁷

Los datos inusuales en EM son pacientes varones, que representan de 25 a 30% del total de los pacientes con EM; que se presente en los extremos de la vida (antes de los 10 y después de los 60 años de edad), curso de progresión lenta y que se presente en no caucásicos.³⁷

Los datos clínicos que orientan a EM son los postulados por Schumacher en 1965,²⁵ los cuales aún son útiles para este fin. Estos criterios se presentan en la tabla 3.

La evolución clínica de la EM es variada, describiéndose principalmente cuatro tipos de evoluciones clínicas de la enfermedad; éstas son recurrente-remitente, primariamente progresiva, secundariamente progresiva y progresiva-recurrente,³⁸ como se muestra en la figura 3.

La variedad recurrente-remitente de EM (EMRR) se caracteriza por cuadros bien definidos de crisis o brotes agudos de alteraciones de las funciones neurológicas con una remisión completa o parcial de los síntomas, permaneciendo sin progresión de los síntomas durante los periodos intercríticos. Ésta es la forma más común de presentación de la EM, representando hasta 85% de los casos.

El brote se define como el empeoramiento de los déficits neurológicos o la aparición de nuevos datos que persisten por lo menos 24 h en ausencia de fiebre o elevación de temperatura.³⁹

La forma primariamente progresiva (EMPP) se caracteriza por progresión de la enfermedad desde el inicio de los síntomas, con mesetas ocasionales y leves periodos de mejoría con un empeoramiento continuo y gradual y mínimas fluctuaciones. Ésta es la forma de EM más difícil de diagnosticar.³⁹

La variante secundariamente progresiva de EM (EMSP) se caracteriza por tener una forma remiten-

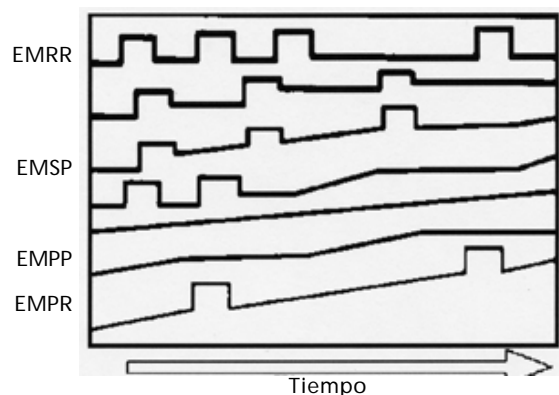


Figura 3. Tipos de evolución de EM.

Tabla 3
Criterios clínicos de Schumacher para EM

Dos síntomas separados del SNC
Dos ataques separados, con comienzo de los síntomas separados al menos un mes
Los síntomas deben de afectar a la sustancia blanca
Edad de 10 a 50 años (por lo regular de 20 a 40 años)
Déficits objetivos al examen neurológico
Que no se identifique otro trastorno médico que explique el estado del paciente

Tomado y modificado de: Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurlant LT, Kurtzke JF, McDowell F. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Ann NY Acad Med 1965; 122: 552-66.

te recurrente inicial seguida de una progresión con o sin brotes ocasionales, mínimas remisiones y metasetas. Ésta tiene un curso tan prolongado como la EMRR, incluso, 50% de los pacientes con EMRR progresa a una forma de EMSP que les condiciona brotes cada vez más severos y con mayores secuelas posteriores a cada brote, condicionando gran discapacidad.³⁹

La variedad progresiva recurrente (EMPR) se define como la progresión desde el inicio de la enfermedad con desarrollo de exacerbaciones, con o sin recuperación, y que continúa progresando en los periodos intercríticos. Se considera la forma menos frecuente de EM.³⁹

La evolución de la enfermedad nos orienta sobre el pronóstico, pero en general se considera que es malo a largo plazo, con gran discapacidad durante el padecimiento.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EM es difícil, dado que hay que considerar un gran número de padecimientos que cursan con datos similares a esta enfermedad.

Los exámenes paraclínicos que son útiles para el diagnóstico de EM son el estudio citoquímico de LCR, determinación de bandas oligoclonales, potenciales evocados y la RM.³⁷ Para evaluar la RM se aplican diferentes criterios, inicialmente los de Paty⁴⁰ y Fazekas⁴¹ en 1988 y posteriormente los de Barkhof en 1997,⁴² quienes describen las características por imagen de las lesiones desmielinizantes necesarias para hacer el diagnóstico de la enfermedad.

Puesto que la sintomatología de la enfermedad puede ocurrir en otros padecimientos, es necesario realizar estudios encaminados a confirmarlos o descartarlos, como el perfil inmunológico, el perfil reumatológico, búsqueda de agentes infecciosos diversos, etc.

Los criterios para hacer el diagnóstico han variado desde las primeras descripciones de Schumacher en 1965,²⁵ los de Poser en 1983,²⁶ hasta los actualmente utilizados de McDonald desde 2001.²⁷

PRONÓSTICO

La sobrevivencia de los pacientes con EM es en promedio de 35 años después del inicio de la enfermedad, con 76.2% a los 25 años.⁴³ El pico de mortalidad se ubica entre los 55 y 64 años de edad.¹⁹ Durante este transcurso, los pacientes presentan discapacidad física cada vez más severa, impidiéndoles la deambulacion a 15 años del inicio de la enfermedad en la mitad de los casos.³ Para evaluar la discapacidad se utiliza la escala ampliada del estado de discapacidad de Kurtzke, o EDSS (por las siglas en inglés *Expanded Disability Status Scale*), en la cual los valores van desde 0.0, en pacientes asintomáticos y asignológicos, hasta 10.0, que es la muerte por EM. Los pacientes con puntuaciones mayores a 5.0 tienen gran discapacidad que les limita las actividades de la vida diaria.⁴⁴

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la EM están encaminados a prevenir la discapacidad, reducir la frecuencia, severidad y duración de las recaídas, mejorar los síntomas y restablecer la funcionalidad. El tratamiento ideal es el que proporciona todas estas ventajas con el mínimo de efectos secundarios.

El tratamiento para la EM se inició en el siglo XIX, inicialmente descrito por Augustus D'Este (1830s). Posteriormente las formas de tratamiento se basaron en las teorías etiológicas y patogénicas. Dentro de las primeras, Marie propuso una etiología infecciosa de la EM y el tratamiento con mercurio, por sus "propiedades desinfectantes". También se utilizó el arsénico orgánico por pensarse que el padecimiento era producido por una espiroqueta. En 1924 se usó el tratamiento antimalárico.⁴⁵ Según las teorías patogénicas, Marie propuso al yodo como una forma para limitar la esclerosis. En 1930 Putman propuso una etiología vascular y el uso de anticoagulantes como preventivo. Esta etiología se revisó en 1980 y se sugirió el oxígeno hiperbárico como una forma de tratamiento. Con base en una etiología metabólica, se propusieron a las grasas

polinsaturadas para evitar la progresión de la enfermedad.⁴⁵

La patogénesis más importante y con más influencia es la autoinmunidad, en la cual se basan los tratamientos actuales, entre los que se encuentran los inmunosupresores inespecíficos con la azatioprina,⁴⁶ mitoxantrona,⁴⁷ ciclofosfamida, metilprednisolona,⁴⁷ etc.; y el tratamiento inmunomodulador como los interferones beta 1a⁴⁸ y 1b⁴⁹ y el acetato de glatirámero.⁵⁰

Actualmente, se pueden dividir las formas de tratamiento en tres grandes grupos: el de las exacerbaciones o brotes, las terapias modificadoras de la enfermedad y el tratamiento sintomático. El tratamiento de las exacerbaciones se basa primordialmente en el uso de esteroides y de ACTH, así como plasmaféresis. El tratamiento modificador de la enfermedad se inició en 1993 y es el que ha tenido el mayor campo de estudio en la última década, con la aprobación en Europa y EU de cinco fármacos de tres grupos distintos; que son los interferones (β 1-a y 1-b, el primero con dos presentaciones y formas de aplicación); el acetato de glatirámero o copolímero 1 y la mitoxantrona, que han sido aprobados por la FDA de EU. El primer producto aprobado fue el IFN beta 1-b (Betaseron) en 1993, seguido por el IFN β 1-a (avonex) en 1996 y (rebif) en 2002; el acetato de glatirámero (copaxone) se aprobó en 1997 y la mitoxantrona en 2000.

Los trabajos iniciales publicados con resultados exitosos se realizaron en pacientes con EMRR; posteriormente se realizaron estudios en la variedad de EMSP, con resultados menos satisfactorios.⁵¹

El tratamiento de primera línea en la EM está basado en los interferones (IFNs) y el acetato de glatirámero.

Los interferones son proteínas liberadas por las células en respuesta a microorganismos invasores, tienen efecto antiviral y antiinflamatorio y regulan la respuesta inmune. Se dividen en dos tipos; el tipo I incluye a los interferones α y β , que son producidos principalmente por los fibroblastos y tienen propiedades antiinflamatorias muy intensas. El tipo II de los interferones incluye al interferón γ , el cual se produce primordialmente en las células del sistema inmune. Los que se utilizan como parte del tratamiento de la EM son los del tipo I.⁵² Las presentaciones comercialmente disponibles incluyen al interferón β 1-b y 1-a; siendo la diferencia entre ambos que el 1-a está glucosilado y el 1-b no. El IFN β 1-b tiene una sustitución de aminoácido de la molécula natural.⁵² Ambos tienen efectos biológicos similares. Todos los IFNs se unen a receptores específicos de la membrana celular, lo cual induce una cascada de vías de mensajes que termina con la

secreción de varias proteínas denominadas productos de genes estimulados por IFN.

Estos productos tienen efectos antivirales, antiproliferativos e inmunomoduladores, por lo que se considera que los IFNs tienen varios mecanismos de acción.^{53,54} Entre estos mecanismos de acción se postulan la reducción en la activación de las células T, inhibición de los efectos del IFN γ , la inhibición de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, desviación de la respuesta inmune de Th1 a Th2 y aparentes efectos directos en el SNC y se le atribuyen efectos antivirales.

Se considera que esta desviación de la respuesta inmune como efecto terapéutico es controversial, dado que el IFN β puede estimular varios genes cuyos productos son proinflamatorios,⁵⁵ con un balance neto a favor de la respuesta antiinflamatoria.

Los efectos sobre la barrera hematoencefálica (BHE) tienen dos mecanismos probables: interferencia con la adhesión de los linfocitos T a la superficie endotelial e inhibición de la capacidad de estas células para entrar en el SNC.⁵² Esto puede tener relación con lo observado en las imágenes de RM en donde se ve una disminución rápida de la captación de gadolinio (Gd) por las lesiones activas,⁵⁶ aunque no necesariamente se correlaciona con la respuesta clínica.

Todos estos medicamentos aprobados para el tratamiento de la EM han demostrado efectividad, con discrepancias en diferentes estudios comparativos.⁵⁷

Los principales estudios con IFN beta 1-b (Betaseron, Berlex Laboratories, Inc., Montville, New Jersey, EU/Betaferon, Schering AG, Berlin, Alemania), IFN-beta 1.a (Avonex, Biogen IDEC, Inc., Cambridge, Massachusetts, EU), e IFN-beta 1.a (Rebif, Serono, Ginebra, Suiza) incluyen pacientes con EMRR con una media de duración de la enfermedad de cuatro a ocho años y con poca discapacidad, encontrando una reducción de 30% en las recaídas.⁵⁸

El estudio PRISMS comparó al IFN beta 1-a administrado a dosis de 22 mcg y 44 mcg aplicado tres veces por semana contra placebo por dos años, demostrando un efecto benéfico respecto al placebo, con disminución de la actividad de las lesiones por resonancia magnética (RM).⁵⁹ En el estudio PRISMS 4, una continuación de dos años del estudio anterior, en donde los sujetos del grupo placebo que cambiaron a IFN mostraron una disminución significativa de las recaídas y de la actividad por RM, comparada con la etapa de aplicación del placebo. Estas diferencias no fueron significativas en cuanto a la progresión de la discapacidad.⁶⁰

En un estudio europeo que comparaba dosis de 30 mcg y 60 mcg de IFN beta 1-a de aplicación semanal durante tres años, donde se incluyeron pacientes con una mayor discapacidad, se encontró

una disminución en la progresión de la discapacidad, sin demostrarse diferencias significativas relacionadas a dosis-efecto, con mayor número de reacciones semejantes a gripe en el grupo de mayor dosis.⁶¹

El acetato de glatirámico es un polipéptido de cuatro aminoácidos que es semejante a la porción antigénica de las proteínas de la mielina. El mecanismo de acción es el cambio de las células T de Th1 a Th2, con efectos antiinflamatorios y de aumento del número de células T supresoras que disminuye la reacción cruzada contra autoantígenos del SNC.⁶² La eficacia del acetato de glatirámico ha sido demostrada en EMRR, mostrando un rango de recaídas de 28%, menor que el obtenido en el grupo placebo con disminución de la progresión de la discapacidad.^{50,63}

Los efectos adversos incluyen dolor local en el sitio de la inyección, vasodilatación, dolor torácico, astenia, infección, ansiedad, artralgias e hipertensión.⁶²

En las formas secundariamente progresivas de la enfermedad el IFN beta 1-b es el único que ha demostrado efectividad al disminuir la progresión de la enfermedad, el número y la severidad de las recaídas.⁵⁸ Los efectos adversos con los IFNs son leves y tienden a desaparecer con el tiempo y rara vez se requiere de suspender el tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentes son cuadros semejantes a gripe, dolor local en el sitio de la inyección y alteraciones en los exámenes de laboratorio, como elevación de las enzimas hepáticas y linfopenia.⁵⁸

Existen varios estudios en donde se compara la efectividad entre los IFN y el acetato de glatirámico, con datos a favor de cada uno de ellos, demostrándose en algunos de estos reportes que la administración más frecuente y más temprana del tratamiento tiene efectos benéficos sobre la actividad y la progresión de la enfermedad.⁵⁸

Los estudios antes comentados se realizaron en Estados Unidos y Europa, con pocas referencias en Latinoamérica y nuestro país, donde los artículos de revisión versan sobre la utilidad terapéutica de los IFNs usados en Neurología⁶⁴ y del costo de los mismos.⁶⁵ Dentro de los que evalúan la efectividad del IFN en el tratamiento de la EM hallamos uno en Cuba que valora el efecto del IFN beta como parte del tratamiento, pero no sienta bases adecuadas para su utilización;⁶⁶ un artículo de México en donde se utiliza IFN beta 1-a de 44 mcg en 19 pacientes, con EMRR se reporta mejoría en la escala EDSS, del número de brotes y de las lesiones en IRM, con diferencia significativa en éstos entre mujeres y varones;⁶⁷ otro en donde se evaluó el efecto del uso del IFN beta 1-b en 30 pacientes del noreste de México con diagnóstico de EM, encontró disminución del número de brotes y de la progresión de la enfermedad.⁶⁸

Falta aún mucho por conocerse de esta difícil y multifacética enfermedad, para la cual se espera encontrar la curación en un futuro que esperamos no sea muy lejano.

REFERENCIAS

1. Blevins G, Martin R. *Future immunotherapies in multiple sclerosis*. *Semin Neurol* 2003; 23: 147-58.
2. Kantarci OH, Weinshenker BG. *Natural history of multiple sclerosis*. *Neurol Clin* 2005; 23: 17-38.
3. Polman CH, Uitdehaag BM. *Regular review: Drug treatment of multiple sclerosis*. *BMJ* 2000; 321: 490-4.
4. Rivera Olmos VM. *Introducción*. En: Núñez Orozco L. *El manejo integral de la Esclerosis Múltiple*. 1ª edición. México: Editorial Prado; 2003, XIV-XVIII.
5. McDonald WI. *The history of multiple sclerosis*. In: Cook SD. *Handbook of Multiple Sclerosis*. 3ª ed. New York: Ed. Marcel Dekker, Inc.; 2001, p. 1-14.
6. Prineas JW, Connell F. *Remyelination in multiple sclerosis*. *Ann Neurol* 1979; 5: 22-31.
7. Lassman H. *Comparative neuropathology of chronic experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis*. Springer; 1983.
8. Prineas JW, Kwon EE, Cho ES, Sharer LR. *Continual breakdown and regeneration of myelin in progressive multiple sclerosis plaques*. In: Scheinberg L, Raine CS, eds. *Multiple sclerosis: Experimental and clinical aspects*, vol. 436. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1984.
9. Ghatak NR, Leshner RT, Price AC, Felton WL. *Remyelination in human central nervous system*. *J Neuropathol Exp Neurol* 1989; 48: 507-18.
10. Prineas JW, Barnard RO, Revesz T, Kwon EE, Sharer LR, Cho ES. *Multiple sclerosis: Pathology and recurrent lesions*. *Brain* 1993; 116: 681-93.
11. Raine CS. *The dale E McFarlin memorial lecture: The immunology of multiple sclerosis lesion*. *Ann Neurol* 1994; 36: S61-S72.
12. McDonald WI, Sears TA. *The effects of experimental demyelination on conduction in central nervous system*. *Brain* 1970; 583-98.
13. Moll C, Mourre C, Lazdunsky M, Ulrich J. *Increase in sodium channels in demyelinated lesions in multiple sclerosis*. *Brain Res* 1991; 544: 59-70.
14. Sadovnick AD, Ebers GC, Dyment DA, Risch NJ. *Evidence for genetic basis of multiple sclerosis*. *The Canadian Collaborative Study Group*. *Lancet* 1996; 347: 1728-30.
15. Fleming JO. *Diagnosis and management of multiple sclerosis*. 1ª edición. Ed. Professional Communications Inc. 2002.
16. Rice GP. *The genetic epidemiology of multiple sclerosis*. In: *Continuum. Multiple Sclerosis*. Lippincott Williams & Wilkins 2004; 10(6): 28-37.
17. Dyment DA, Willer CJ, Scott B, et al. *Genetic susceptibility to MS: a second stage analysis in Canadian MS families*. *Neurogenetics* 2001; 3: 145-51.
18. Cook SD. *Evidence for a viral etiology in multiple sclerosis*. In: Cook SD. *Handbook of Multiple Sclerosis*. 3ª ed. New York: Ed. Marcel Dekker, Inc.; 2001, p. 115-38.

19. García-Pedroza F. Neuroepidemiología de la esclerosis múltiple. En: Núñez Orozco L. *El manejo integral de la esclerosis múltiple*. 1ª. edición. México: Editorial Prado; 2003, p. 7-18.
20. Alter M, Olivares L. Multiple sclerosis in Mexico: An epidemiologic study. *Arch Neurol* 1970; 23: 451.
21. Corona T, Rodríguez JL, Otero E, Stoop L. Multiple sclerosis in Mexico. *Epidemiology and clinical funding at the National Institute of Neurology and Neurosurgery (Mexico)*. *Neurología (Español)* 1996; 11: 170-3.
22. González O, Sotelo J. Is the frequency of multiple sclerosis increasing in Mexico? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 528-30.
23. Velázquez Quintana M, Macías Islas MA, Rivera Olmos V, Lozano Zárate J. Grupo Mexicano de Estudio de la Esclerosis Múltiple. *Esclerosis múltiple en México: un estudio multicéntrico*. *Rev Neurol* 2003; 36(11): 1019-22.
24. Mexican Group for the study of Multiple Sclerosis. Multiple sclerosis: validation of a questionnaire to characterize the disease patterns in Mexican population. *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 75.
25. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurlant LT, Kurtzke JF, McDowell F. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Med* 1965; 122: 552-66.
26. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
27. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
28. Elian M, Nightingale S, Dean G. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 906-11.
29. Kurtzke JF, Hyllested K, Heltberg A. Multiple sclerosis in the Faeroe Islands: transmission across four epidemics. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 321-5.
30. Noseworthy JH, Lucchinetti IC, Rodriguez M, Weinshenker BG. *Medical Progress: Multiple Sclerosis*. *N Eng J Med* 2000; 343(13): 938-52.
31. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278-85.
32. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120: 393-9.
33. Lucchinetti C, Brueck W, Noseworthy J. Multiple sclerosis: recent developments in neuropathology, pathogenesis, magnetic resonance imaging studies and treatment. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 259-69.
34. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 108-17.
35. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, et al. Activated human T cells, B cells and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in vitro and in brain lesions: a neuroprotective role for inflammation? *J Exp Med* 1999; 189: 865-70.
36. Miller JR. Multiple sclerosis. In: Rowland LP. *Merritt's Neurology*. 10th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2000; 773-92.
37. Coyle PK. Multiple sclerosis clinical variants and differential diagnosis. In: *Continuum. Multiple Sclerosis*. Lippincott Williams & Wilkins 2004; 10(6): 38-73.
38. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-11.
39. Miller AE, Coyle PK. Clinical features in multiple sclerosis. In: *Continuum. Multiple Sclerosis*. Lippincott Williams & Wilkins 2004; 10(6): 38-73.
40. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF. MRI in the diagnosis of multiple sclerosis: a perspective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1988; 38: 180-5.
41. Fasekas F, Offenbacher H, Fuchs S. Criteria of a increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822-55.
42. Barkhof F, Filippi M, Miller DH. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059-69.
43. Kurtzke FJ. *Epidemiology of multiple sclerosis*. Baker's Clinical Neurology on CD-ROM. Ed. Lippincott Williams & Wilkins 2000.
44. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
45. McDonald WI. The History of Multiple Sclerosis. In: Cook SD. *Handbook of Multiple Sclerosis*. Ed. Marcel Dekker Inc. 3rd. edition, New York 2001; 1-14.
46. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 1051-5.
47. Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomized multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 112-18.
48. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. for the Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta 1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94.
49. The IFNB multiple sclerosis study group. Interferon beta 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-61.
50. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. for the Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268-76.
51. Lublin FD. Treatment for multiple sclerosis. In: *Continuum. Multiple Sclerosis*. Lippincott Williams & Wilkins 2004; 10(6): 120-41.
52. Dhib-Jalbut S. Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 58(Suppl. 4): S3-S9.

53. Dhib-Jalbut S. Mechanisms of interferon beta action in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997; 3: 397-401.
54. Yong VW, Chabot S, Stuve O, Williams G. Interferon beta the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology* 1998; 51: 682-9.
55. Wandinger KP, Sturzebecher CS, Bielekova B, et al. Complex immunomodulatory effects of interferon beta in multiple sclerosis include the up regulation of T helper 1-associated marker genes. *Ann Neurol* 2001; 50: 349-57.
56. Calabresi PA, Stone LA, Bash CN, et al. Interferon beta results in immediate reduction of contrast-enhanced MRI lesions in multiple sclerosis patients followed by weekly MRI. *Neurology* 1997; 48: 1446-8.
57. Goodin DS, Frohman EM, Garmany Jr. GP, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58(2): 169-78.
58. Kappos L. Interferons in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23: 189-214.
59. The PRISMS study. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon b-1b in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-504.
60. The PRISMS Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56: 1628-36.
61. Clanet M, Raduc EW, Kappos L, et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a (Avonex) in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2002; 59: 1507-17.
62. Rizvi SA, Agius MA. Current approved options for treating patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(Suppl. 6): S8-S14.
63. Boneschi FM, Rovaris M, Johnson KP, et al. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Mult Scler* 2003; 9: 349-55.
64. Aguilar RF. Interferones en Neurología. *Rev Invest Clin* 2000; 52(6): 665-79.
65. Gonorazky SE. Tratamiento de esclerosis múltiple con interferón beta y acetato de glatiramer: Evaluación del costo relacionado a la eficacia en Argentina. *Rev Neurol Arg* 2002; 27: 24-9.
66. Cabrera-Gómez JA, López-Saura P. Interferón alfa en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Actualización y experiencia en Cuba. *Rev Neurol* 1999; 28: 849-58.
67. León C, Violante A, Arriada N, Santana HR, Corona T. El interferón beta 1-a en el tratamiento de la esclerosis múltiple con curso remitente recurrente. Primera descripción en una población mexicana. *Rev Neurol* 2000; 31(11): 1019-22.
68. Rangel Guerra R, Muñoz Landeros C. Experiencia Clínica con Interferón beta 1-b en 30 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple en el noreste de México. *Medicina Universitaria* 2004; 6(24): 182-7.

